Kasuistischer Beitrag zur Lehre von der Pseudoleukämie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

K. B. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilhelm Happoldt,
approbierter Arzt aus Braunsbach (Württemberg).

München 1912.
K. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Kasuistischer Beitrag zur Lehre von der Pseudoleukämie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

K. B. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilhelm Happoldt,
approbierter Arzt aus Braunsbach (Württemberg).

München 1912.
K. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Hr. Obermedizinalrat Prof. Dr. Bollinger.

Selten begegnen wir einer Krankheit, die in kurzer Zeit mit einer solchen Fülle von Namen bedacht worden ist, wie die vorliegende. Je nach der Auffassung der Autoren, ob klinisch oder pathologisch-anatomisch, finden wir die verschiedensten Bezeichnungen.

Hodgkin[1]) beschrieb im Jahre 1832 in seiner Abhandlung „On some morbid appearences of the absorbend glands and spleen" einige Fälle, bei denen Lymphdrüsen und Milz geschwellt waren. Doch ist für diese Fälle nicht sicher, ob alle als reine Hyperplasien ohne spezifische Ursachen anzusehen sind; wahrscheinlich finden sich einige darunter, die luetischen oder krebsigen Ursprungs waren. Da damals die Leukämie noch nicht bekannt war, so sind nach Birch-Hirschfeld wohl einige Fälle zu ihr zu rechnen. Später, im Jahre 1856, beschrieb Bonfils[2]), dem die pathologischen Befunde der Leukämie schon bekannt waren, einige Fälle, wo sich Milz- und Lymphdrüsenhypertrophie ohne gleichzeitige Vermehrung der Leukozyten vorfand. Er bezeichnete die Krankheit als „Hypertrophie ganglionaire générale, cachexie sans leucémie". In demselben Jahre veröffentlichte auch Wilks[3]) einige derartige Fälle, die jedoch

mit anderen Krankheiten kompliziert waren, und gab dieser Krankheit den Namen: „Anaemia lymphatica“, wegen der damit verbundenen Anämie und hydrämischen Erscheinungen. Später nahm er dafür nach dem Entdecker den Namen „Hodgkin's disease“ an, eine Bezeichnung, die auch heute noch, besonders in England und auch bei uns gebräuchlich ist. Cornil stellte einige weitere Fälle zusammen von Pavy, Hérard und Leudet unter dem Namen „Lymphadenom“. Im Jahre 1845 erschien die Abhandlung Virchows über „Weißes Blut“ und „Weißes Blut und Milztumoren“. Zur selben Zeit beschrieb auch Bennet in Edinbourgh einen Fall von weißem Blut, hielt aber diese Blutveränderung für Eiterung des Blutes (Pyämie). Virchow bezeichnete dann 1847 das Krankheitsbild, bei dem sich weißes Blut mit Milztumor zeigte, Leukämie, worauf auch Bennet Virchows Bezeichnung und Ansicht annahm. Da die veröffentlichten Fälle von Milz- und Lymphdrüsenhyperplasie mit Ausnahme des Blutbefundes eine so große Aehnlichkeit mit Leukämie darboten, so wurde von Cohnheim der Name Pseudoleukämie gebraucht, der auch heute noch der üblichste ist. Wunderlich[4]) veröffentlichte 1858 2 Fälle als „Progressive multiple Lymphdrüsenhypertrophie“, gebrauchte aber später mit Cohnheim den Namen Pseudoleukämie. Trousseau[5]) verdanken wir die erste genauere Abhandlung des Stoffs auf Grund von 8 Fällen. Er schildert

die Symptome, den anatomischen Befund und wählte wegen der konstanten Erkrankung der Lymphdrüsen den Namen „Adénie“. In Deutschland stellte 1863 Virchow[6]) genauere Untersuchungen auf anatomisch-pathologischer Grundlage an. Er gebraucht für die Lymphdrüsenschwellung die Bezeichnung „Lymphosarkom“. Billroth nennt mit Winiwarter die Erkrankungsform „Malignes Lymphom“, um Verwechslungen mit dem eigentlichen Sarkom zu vermeiden. 1866 veröffentlichte in Deutschland Wunderlich[7]) eine Abhandlung, in der er ein genaues klinisches Bild entwirft. Langhans gebrauchte den Namen „Malignes metastasierendes Lymphosarkom“ und unterscheidet eine harte und eine weiche Form. R. Schulz spricht von „Dismoidcarcinom“, um die Bösartigkeit und den bindegewebigen Ursprung der Geschwülste anzudeuten.

Bevor ich auf die Besprechung der Einzelheiten eingehe, möchte ich die allgemeine Charakteristik der Krankheit voranstellen, und folge Wunderlich, wie er seine Ausführungen beginnt:

Es gibt eine eigentümliche Krankheitsform, die sich vornehmlich charakterisiert durch allmählich sich ausbildende und zunehmende zahlreiche, z. T. kolossal werdende Intumescenzen der äußeren und inneren Lymphdrüsen. Daneben entstehen gewöhnlich bald in diesem, bald in jenem inneren Organ, am häufigsten in der Milz, dann in der Leber,

seltener in den Nieren, den Magendrüsen, den Darmfollikeln, in den Lungen, dem Pharynx usw. eigentümliche derbe Ablagerungen. Die Krankheit bildet sich, soweit die bisherigen Beobachtungen reichen, ohne bestimmte Ursachen aus. Sie ist begleitet von hochgradiger Anämie, aber ohne notwendige Zunahme der weißen Blutkörperchen, meist mit mäßiger Hydropsie und allgemeiner Entkräftung verbunden. Ist sie weit vorgeschritten, so ist der Tod wahrscheinlich unvermeidlich und pflegt früher einzutreten als bei der eigentlichen Leukämie. In einer früheren Periode dagegen ist die Krankheit vielleicht einer entsprechenden Therapie zugänglich. Betrachten wir nun zunächst die auffälligsten Veränderungen der Pseudoleukämie, die Schwellung der Lymphdrüsen.

Im vorigen Jahrhundert bezeichnete man ganz allgemein alle Lymphdrüsengeschwülste mit Skropheln oder später Tuberkeln, Begriffe, die ganz gleichbedeutend waren. Erst Virchow hat die Tuberkelentwicklung in den Drüsen streng von den einfachen, skrophulösen Hyperplasien, als deren Wesen er eine Vermehrung der zelligen Anteile innerhalb der Drüse nachwies, unterschieden. Schon früher hatte er eine andere Gruppe von Lymphdrüsengeschwülsten erwähnt, die ebenfalls den Ausdruck einer Allgemeinerkrankung darstellen, wie die Skrophulose, nämlich die leukämischen Tumoren. Außerdem unterscheidet er noch einfach hyperplastische Formen, die weder auf

Leukämie noch auf Skrophulose zurückzuführen sind. Für diese ganze Gruppe, die skrophulösen, leukämischen und einfach hyperplastischen Formen, deren Wesen in der Hyperplasie des Lymphdrüsengewebes besteht, hat er den Namen: „Lymphatische Geschwülste oder Lymphome“ eingeführt. Nun war man aber weiter auf Lymphdrüsengeschwülste aufmerksam geworden, die sich durch rasches Wachstum und Bösartigkeit auszeichneten. Man war zuerst geneigt, sie den Carcinomen oder Sarkomen zuzuzählen. Doch wurde bald erwiesen, daß Carcinom kaum jemals primär in Lymphdrüsen auftritt. Vom Sarkom unterschieden sie sich durch eine ganz andere histologische Struktur. Virchow gebrauchte dafür die Bezeichnung Lymphosarkom, wobei er gleich betonte, daß sie mit dem gewöhnlichen Sarkom, das, wie in anderen Organen, auch in den Lymphdrüsen als heteroplastische Form vorkommt, nichts zu tun hätten, der Name Lymphosarkom sollte nur die Malignität andeuten. Sie gleichen nach ihm mehr den skrophulösen Geschwülsten als den Tuberkeln, da sie nicht miliar auftreten, sondern große Tumoren hauptsächlich in den lymphatischen Organen bilden. Sie bilden einfache Hyperplasien oder Hypertrophien und sind histologisch von den einfachen Drüsenhyperplasien nicht zu unterscheiden. Von den skrophulösen Geschwülsten unterscheiden sie sich vor allem dadurch, daß sie keine Neigung zur Vereiterung oder Ulceration zeigen, und vielleicht eben des-

wegen eine viel bedeutendere Größe erreichen. Nach Virchow ist das Charakteristische „die Persistenz der Elemente und das progressive und zuweilen höchst akute Wachstum der Geschwulst“. Gerade die Progressivität unterscheidet sie streng von den einfachen Lymphomen, besonders skrophulöser Natur. Von den leukämischen Tumoren unterscheiden sie sich nur durch das Fehlen der Blutveränderung. Das eigentliche Sarkom ist eine wirkliche Neubildung mit Struktur des embryonalen Bindegewebes in das Lymphdrüsengewebe eingelagert, während der pseudoleukämische Tumor den Typus des Lymphdrüsengewebes beibehält.

Langenbeck gebrauchte sogar für die indolenten skrophulösen und einfachen Lymphome den Namen Lymphosarkom. Lücke hat darauf hingewiesen, daß man die Lymphome streng von den Sarkomen der Lymphdrüsen trennen müsse. Langhans unterscheidet zwischen lokalem Drüsensarkom und malignem Lymphosarkom, wobei das letztere dem pseudoleukämischen Tumor entspricht.

Billroth nennt mit Winiwarter diese Geschwülste maligne Lymphome und versteht darunter das Lymphosarkom Virchows. Winiwarter[8]) unterscheidet:

I. Hyperplastische Formen, Lymphome. Hierher gehören: 1. Die skrophulösen Lymphome, 2. die einfachen Hyperplasien und 3. die leukämischen Lymphdrüsentumoren

Virchows und 4. das maligne Lymphom Billroths.

II. Heteroplastische Formen, Lymphosarkome.

Dazu rechnet er die primären Sarkome der Lymphdrüsen, wobei die Geschwulst aus dem Lymphdrüsentypus heraustritt und sich vollkommen selbständig, als Sarkom weiter entwickelt. Birch-Hirschfeld schließt sich Billroth an, nimmt jedoch einen Unterschied im mikroskopischen Befund des leukämischen und pseudoleukämischen Tumors an.

Was nun die Histologie dieser Tumoren anlangt, so unterscheidet Virchow im Einklang mit Langhans, Winiwarter, Birch-Hirschfeld u. a. eine harte und eine weiche Form, je nachdem die Hyperplasie die zelligen oder die bindegewebigen Elemente betrifft. Diese Einteilung läßt sich jedoch nicht strikte durchführen, da oft nebeneinander harte und weiche Formen vorkommen.

Bei der weichen Form, die nach Virchow die häufigere, nach Langhans die seltenere ist, zeigen die Tumoren eine sukkulente, beinahe fluktuierende Beschaffenheit, die Zusammensetzung aus einzelnen Drüsenpaketen ist deutlich, der Tumor ist gewöhnlich unter der Haut gut verschieblich, wenn nicht periadenitische Verwachsungen eingetreten sind, der Tumor ist nicht empfindlich, die Haut darüber intakt. Auf dem Durchschnitt kann man Rinden- und Marksubstanz nicht mehr erken-

nen, er zeigt ein homogen markiges Aussehen oder bei längerem Stehen graurötliche Farbe abstreifen. Mikroskopisch läßt sich wenig erkennen, in der Hauptsache eine massenhafte Vermehrung der Lymphkörperchen mit Vergrößerung derselben, so daß sie manchmal Schleimkörperchen ähnlich werden. Sie erfüllen das zarte Maschenwerk des Gerüsts vollständig, so daß dieses manchmal gar nicht mehr zu sehen ist. Die Fasern des Gerüsts sind wohl ihrer Zahl nach etwas vermehrt, aber nicht stärker als normal. Die Gefäße sind etwas weiter und verdickt, hie und da findet man Wucherungsprozesse in den Gefäßwandzellen. Die Wucherung der neuen lymphoiden Zellen geht aus von dem Bindegewebe und zwar hauptsächlich von dem die Gefäße begleitenden, ferner auch von dem Gerüst. „Im ganzen bleibt — und das ist das Wesentliche — der Lymphdrüsentypus erhalten“ (Winiwarter).

Die harte Form zeigt makroskopisch derbe, runde Knollen, auf dem Durchschnitt von weißer Farbe, faseriger Struktur, ähnlich dem Fibrom des Uterus, es läßt sich kein Saft abstreifen. Die in einer verdickten Kapsel liegenden Knollen lassen sich leicht aus der Umgebung isolieren. Mikroskopisch findet man dementsprechend fast die ganze Drüsensubstanz verdrängt von Bindegewebe, das peripher schalenförmig angeordnet und mit der Kapsel verwachsen ist. Mehr nach der Mitte zu finden sich Bindegewebszüge in regelloser Anordnung, hie und da noch Inseln eigentlicher Drüsensubstanz übrig lassend, die in dem dichten

Flechtwerk liegen. Die Gefäße sind zum Teil obliteriert, die Gefäßscheiden stark verdickt, an manchen Stellen sieht man Pigment eingelagert. Teilweise finden sich im Bindegewebe viele spindelförmige Pigmentzellen neben zellarmen Faserzügen.

Winiwarter ist nun der Ansicht, daß diese harte Form nichts anderes darstellt, als das Endstadium der weichen Form, indem die ursprünglich aus dem Bindegewebe der Drüsensubstanz gebildeten Lymphkörperchen wieder eine Neubildung zu Bindegewebe durchmachen. Es wären also beide Formen nur zwei verschiedene Stadien eines und desselben Prozesses. Er leitet diese Ansicht daraus her, daß gewöhnlich die kleinsten Drüsen weich und zellenreich sind, während die größeren harte Knoten bilden. Analoge Verhältnisse finden sich auch bei der Makroglossie und den indurativen Drüsenschwellungen bei chronischen Reizzuständen. Warum nun einmal, bei der Leukämie, eine Ueberschwemmung des Körpers mit Leukozyten stattfindet, im anderen Fall nicht, erklärt sich Winiwarter bei der harten Form, daß das Lymphdrüsengewebe von dem massenhaft wuchernden Bindegewebe allmählich erdrückt und so die Lymphbahnen unwegsam werden. Bei der weichen Form ist dies Verhalten noch nicht nachgewiesen, man hat aber bei ähnlichen Hyperplasien, die infolge chronischer Reizzustände oder Skrophulose entstehen, die Lymphbahnen nach Injektion mit Berliner Blau durchgängig gefunden. Wi-

niwarter nimmt nun auch bei der weichen Form, solange die Lymphdrüsenstruktur erhalten bleibt, dasselbe Verhalten an. Man müßte dann eine gestörte Funktion der Drüsen bei dieser Form annehmen.

Die Metastasen des malignen Lymphoms zeigen ganz dieselben anatomischen Bilder, so daß ich darauf später nicht mehr einzugehen brauche.

Die weichen Formen sind in der Regel grösser, oft mehr als kindskopfgroß, die harten werden selten mehr als hühnereigroß. Charakteristisch für die beiden Arten von pseudoleukämischen Tumoren ist, daß sie nach einiger Zeit alle malign werden, im Gegensatz zum einfachen Lymphom. Die Erkrankung schreitet von einer auf die andere Drüse fort, manchmal bleibt der Tumor lange Zeit klein, um auf einmal rapid zu wachsen, in anderen Fällen finden wir von Anfang an schnelles Wachstum. Von dem lokalen Sarkom unterscheidet sich das maligne Lymphom dadurch, daß ersteres auf die Umgebung, z. B. die Haut, sehr gerne übergreift, die Gefäße, besonders Venen, um- und durchwuchert und so Metastasen in anderen Organen bildet. Für diese Metastasen ist, wie Lücke hervorhebt, charakteristisch, wie auch bei den Sarkomen anderer Organe, daß diese durchaus nicht mit Regelmäßigkeit im Gebiete des Lymphdrüsensystems auftreten, sondern daß dabei sich große Unregelmäßigkeiten und Willkür zeigen. Gerade oft die nächstliegenden Drüsen bleiben verschont,

während sich in inneren Organen, Leber, Lunge usw., reichlich Sarkomknoten finden.

Auch die maligne Lymphome bilden Metastasen, die sich aber von den Sarkomknoten sehr unterscheiden, indem sie wie die primären Tumoren Lymphdrüsenstruktur zeigen, während die Sarkomknoten den Bau des primären Sarkoms darbieten. Wie oben angedeutet, ist auch der Weg ein anderer, die Metastasen des malignen Lymphoms werden auf dem Lymphwege, die der Sarkome auf dem Blutwege verbreitet.

Beide Arten von Tumoren haben aber das gemeinsam, daß sie von unbezwingbarer Rezidivfähigkeit sind und somit zu den gefährlichsten Geschwülsten gehören.

Die Lymphdrüsen erkranken nicht an allen Körperstellen mit gleicher Häufigkeit, es gibt bestimmte Prädilektionsstellen. Nach Gowers[9]) ist die Reihenfolge der Erkrankungen: Cervical-, Axillar-, Inguinal-, Retroperitoneal-, Bronchial-, Mediastinal- und Mesenterialdrüsen. Am meisten erkranken immer die Cervikaldrüsen, nach Schulz[10]) unter 38 Fällen 28 mal. Da die Lymphdrüsen bei dieser Erkrankung hauptsächlich beteiligt sind, so hat man als erste eine lymphatische Form unterschieden nach Analogie der Leukämie.

Außer den Lymphdrüsen erkranken meist auch die übrigen lymphatischen Organe, vor allem die Milz. Nach Schulz[10]) erkrankten unter 38 Fällen die Lymphdrüsen 38 mal, die

Milz 34 mal. Im allgemeinen jedoch nimmt die Schwellung der Milz selten den Umfang an, wie bei der Leukämie, wo sie meist das vorwiegendste Symptom bildet. Mosler[11]) hat auch hier, wie bei der Leukämie, eine lienale Form unterschieden. Er verweist dabei auf die Fälle aus der Niemayerschen Klinik, von denen 2 nur mit Milzhypertrophie ohne jede Beteiligung der Lymphdrüsen verliefen. Darüber herrschen aber noch verschiedene Ansichten. Sicher ist, daß chronische Milztumoren auch bei anderen Erkrankungen vorkommen, so bei der kongenitalen Syphilis. Ferner zeigten nach Rehn[12]) von 54 rhachitischen Kindern 35 derselben eine mehr oder weniger große Schwellung der Milz. Ebenso hat man Milztumoren oft bei Kindern, die an Tuberkulose zugrunde gingen, gefunden. Es ist deshalb leicht möglich, daß derartige Fälle bei der Beschreibung lienaler Pseudoleukämie mit untergelaufen sind. Ganz sicher jedoch hat man sehr oft lienal-lymphatische Mischformen beobachtet. Bald überwiegt dabei die Vergrößerung der Lymphdrüsen, bald die der Milz. Bei den Fällen von Trousseau waren die Lymphdrüsen primär und hochgradiger ergriffen, bei denen Niemayers gerade umgekehrt. Die Schwellung der Lymphdrüsen kann einen sehr hohen Grad erreichen; in einem Falle wogen sämtliche Drüsen zusammen 4000 g. Auch die Milz kann, wenn auch selten, sehr große Dimensionen erleiden, so beschreibt Müller[13]) einen Milztumor von

12 Zolle Länge, 8 Zoll Breite und $3^1/_2$ Zoll Dicke; ähnliche Fälle finden sich bei Cohnheim, Wunderlich, Langhans.

Anatomisch finden wir auch hier harte und weiche Formen. Gewöhnlich sehen wir eine Hyperplasie sämtlicher Bestandteile und zwar im ersten Stadium, wie bei den Lymphdrüsen durch eine Zunahme der Zellen gleichmäßig verteilt in der Pulpa und den Follikeln. In den späteren Stadien nimmt die Derbheit durch das Wuchern von Bindegewebe bedeutend zu. Wenn sich die wuchernden Follikel zu größeren Knoten entwickeln, so kann die Milzpulpa verdrängt und atrophisch werden. Auf dem Durchschnitt, der dann deutlich marmoriertes Aussehen hat, stechen die gelblichweißen Lymphknoten deutlich gegen die braun und gelb pigmentierte, teilweise atrophische Pulpa ab. Selten hypertrophieren von Anfang an die Malpighischen Körperchen allein.

Wunderlich fand „Einlagerungen in der Milz, die auf den ersten Blick wie multiple Abscesse, teils wie knorpelige Massen" aussahen. Andere beschrieben mehr diffuse Einlagerungen ohne Abgrenzung in der Pulpa. Langhans bestreitet das Vorkommen der harten Form der lienalen Pseudoleukämie, doch sind solche Fälle von Müller[13]) und Birch-Hirschfeld beobachtet.

Wie wir bei der Leukämie eine dritte, die medullare Form unterscheiden, so liegt es nahe, zu fragen, ob auch eine medullare Pseudoleukämie existiert. Es sind über diesen

Punkt schon verschiedentlich Untersuchungen angestellt worden, die indessen noch zu keinem positiven Resultate geführt haben.

Neumann bestreitet ihr Vorkommen, ebenso Litten. Wood, Ponfick, Litten beschreiben Veränderungen des Knochenmarks neben den übrigen Veränderungen des lymphatischen Apparats, es waren also kombinierte Formen. R. Schulz fand in einem Falle neben anderen Veränderungen im Mark des Sternums, der Rippen und Wirbelkörper eigentümliche, gallertartige, rötliche Herde. Nun veröffentlichte Runeberg[14]) einen Fall von medullärer Pseudoleukämie, weist dabei aber gleich auf eine andere Erkrankung hin, die ganz die gleichen Erscheinungen bietet, nämlich die perniciöse Anämie. Wir wissen, daß die Hauptbildungsstätte der roten Blutkörperchen im postembryonalen Leben das Knochenmark ist. Nun haben Litten und Orth[15]) an 100 Fällen von Anämien, die aus allen möglichen Ursachen entstanden waren, nachgewiesen, daß diese eine lymphoide Erkrankung des Knochenmarks nach sich ziehen: „Schon nach kurzem Bestehen konsumierender, mit großem Säfteverlust einhergehender Krankheiten beginnt eine Entzündung des Knochenmarks, welche zu einer solchen Hyperplasie der einkernigen Markzellen sich steigert, daß das ganze fetthaltige Markgewebe durch rotes, lymphoides Mark ersetzt wird.“ Da wir nun bei der Pseudoleukämie stets Anämie haben, so wird es in manchen Fällen schwer

sein, sich zu entscheiden, auf wessen Kosten die Veränderungen des Knochenmarkes zu beziehen sind. Runeberg stellte nun aber die Diagnose auf Pseudoleukämie, weil die Blässe der Haut und Schleimhäute, sowie der Blutbefund nicht so intensiv waren, daß die Diagnose sicher auf perniciöse Anämie lauten mußte. Er gibt zu, daß eine Grenze zwischen einer primären perniciösen Anämie mit sekundären Knochenmarksveränderungen und perniciöser Anämie nicht zu ziehen ist. Außer dieser Schwierigkeit der Diagnose kommt noch in Betracht, daß in sehr vielen Fällen das Knochenmark nicht untersucht wurde.

Außerdem sind an der Erkrankung auch Organe beteiligt, die gar kein lymphatisches Gewebe besitzen.

Am häufigsten nimmt die Leber Anteil, die etwa in der Hälfte der Fälle ergriffen ist. Sie kann eine bedeutende Größe erreichen, besonders bei diffuser Infiltration, die ihren Ausgang vom Bindegewebe nimmt. Daneben finden sich, wie in anderen Organen, mehr knotige Einlagerungen. Es sind meist weiße Knoten von Stecknadelkopf- bis Linsengröße, ja bis Walnußgröße, die meist im Bereich der Verzweigung der Vena portarum angetroffen werden. Sie können subperitoneal, ganz oberflächlich oder mehr in der Tiefe liegen.

In den Nieren finden sich ganz ähnliche Verhältnisse. Hier sind knotige Einlagerungen vorwiegend, während diffuse Infiltration nur selten angetroffen wird. Die Knoten lie-

gen hirsekorn- bis bohnengroß meist in der Corticalis, ohne Kapsel, wodurch ihre Bösartigkeit angezeigt wird. Die Wucherungen gehen auch hier von dem interstitiellen Bindegewebe und der Adventitia der Gefäße aus, wie bei der Leber.

Die Brusthöhle ist seltener betroffen: die Lunge in 38 Fällen bei Schulz 8mal, im Gegensatz zum Sarkom, das mit Vorliebe Metastasen in der Lunge macht. Die kleinen Knötchen bieten ganz das Aussehen von Tuberkeln, womit sie auch von älteren Autoren öfters verwechselt wurden. Die Gegend der Trachea, das vordere und hintere Mediastinum ist hie und da betroffen.

Von Claudot[16]) wurde ein kolossaler Tumor beschrieben, der die oberen Teile des Sternums, die 3 oberen Rippenknorpel einnahm, das Pericard bedeckte und sich über das ganze vordere Mediastinum ausbreitete. Hutchinson[17]) veröffentlichte einen interessanten Fall, bei dem 20 Tumoren an der Oberfläche des Gehirns sich vorfanden, ferner ein sehr großer Tumor, der den 6., 7. und 8. Dorsalwirbel völlig umschloß, in den Rückenmarkskanal drang und an der Dura haftete, dort Kompression der Medulla bewirkte, wodurch Lähmung entstand.

Auch der Verdauungstraktus kann teilnehmen: Golowski[18]) hat 16 Fälle davon zusammengestellt. Es werden die Follikel und Peyerschen Plaques im Darm von der Neubildung ergriffen in Form von zirkum-

skripten, markigen Tumoren oder mehr diffuser Infiltration. Birch-Hirschfeld berichtet über einen interessanten Fall, wo am Anfang Typhus abdominalis bestand. Bei der Sektion fand man im Ileum noch Residuen, pigmentierte Narben und Plaques, aber keine frische Schwellung der Follikel. Dagegen waren die Mesenterialdrüsen des ganzen Ileum bis Hühnereigröße geschwellt, mit grauweißer, derber Schnittfläche ohne käsige Einlagerungen. Ebenso waren die Retroperitonealdrüsen bis auf das Doppelte ihres Volumens geschwellt. Außerdem beträchtliche Schwellung der Milz, im Blute keine Vermehrung der Leukozyten. Birch-Hirschfeld diagnostizierte malignes Lymphom, an Typhus sich anschließend. In einem anderen Falle sah er im Ileum talergroße, markige Schwellungen, die das Lumen an manchen Stellen ringförmig umgaben. Daneben Schwellung der Mesenterialdrüsen und der Leber und auf der Pleura eine Anzahl markweißer Neubildungen von der Struktur des Lymphdrüsengewebes.

Selten hat man die Tonsillen und die Zungenbalgdrüsen befallen gesehen, ebenso den Kehlkopf. Göppert[19]) beschrieb einen Fall, wo Thymus hauptsächlich und sogar primär erkrankt war, bei einem Fall von Murchison bildete die Thymusdrüse bei einem 6jährigen Knaben einen faustgroßen Tumor.

Von anderen Organen, die erkrankt waren, seien noch genannt: Parotis, Hoden, Nebennieren, Herz, Muskulatur, Haut,

Ovarien, Peritoneum, Diaphragma und Pankreas.

In einem von Falkenthal[20]) beschriebenen Falle bei einem 15jährigen Jungen fanden sich fast in sämtlichen genannten Organen Ablagerungen.

* * *

Die klinischen Symptome setzen sich zusammen aus den Erscheinungen, welche die Tumoren durch ihr Wachstum an den verdrängten Organen machen und durch die Veränderung der Blutbeschaffenheit und deren Folgen. Da die Tumorenbildung so ungeheuer mannigfach ist, so wird infolgedessen auch das Symptomenbild ein sehr verschiedenes sein.

In der Regel beginnt die Krankheit mit Schwellung der Lymphdrüsen am Halse und schreitet auf die übrigen Drüsenpakete fort, ohne einen bestimmten Weg. Sie kann von einer Halsseite auf die andere überspringen oder auf die Achselhöhle, ev. die Inguinaldrüsen derselben oder der entgegengesetzten Seite. In einigen Fällen wachsen die Geschwülste ganz langsam, um auf einmal rapid zuzunehmen, in anderen Fällen schreitet die Vergrößerung von Anfang an rasch fort, während in wieder anderen Fällen ein langsames Zunehmen eingehalten wird. In der Regel sind die Tumoren auf Druck nicht schmerzhaft, wenn es auch unter besonderen Umständen vorkommt. Ueber die Malignität ist oft kein sicheres Urteil im Anfang abzugeben, es

können leicht Verwechslungen mit skrophulösen oder luetischen Neubildungen vorkommen, wie vorne schon bemerkt. Die unter der äußeren Haut liegenden Tumoren bringen wegen ihrer Lage wenig Störungen für andere Organe hervor, dagegen können natürlich die mehr nach dem Innern zu gelegenen durch Kompression lebenswichtige Organe schädigen.

So hat man bei intrathorakalen Tumoren Kompressionserscheinungen aller möglichen wichtigen Organe beobachtet. So kann Kompression der Trachea Atembeschwerden, die des Oesophagus Schlingbeschwerden, Druck auf den Recurrens oder Vagus Zirkulations- und Atemstörungen höchsten Grades hervorbringen. Ebenso können Bauchtumoren zu Icterus, Ascites, Ischias usw. führen.

Als zweites Hauptsymptom macht sich die Störung der Blutbildung geltend. Man findet immer eine Abnahme der roten Blutkörperchen ohne Zunahme der weißen. Es kommt infolgedessen zum Bilde der Kachexie mit Blässe, Schwäche, Abmagerung. Diese Kachexie tritt stets ein; wann sie eintritt, ist verschieden; man kann deshalb nicht in allen Fällen wie Trousseau 3 Stadien annehmen: a) Periode latente, b) Periode progressive de généralisation et d'état und c) Periode cachectique. In manchen Krankheitsfällen hat man längst Anämie, Schwäche und Mattigkeit bemerkt, ehe Drüsenschwellungen oder Milztumor auftraten.

Die meisten Kranken leiden an Atemnot, manchmal nur einfache Beschleunigung der Atemzüge auf 24—30 pro Minute. Sie kann entweder ihren Grund haben in der Anämie an sich, weil durch die Verminderung der Erythrozyten die Oxydation des Blutes gestört ist, oder bei Tumoren im Thorax durch Druck auf die Respirationsorgane oder die regulierenden Nerven. Auch Dyspnoë durch Hochdrängung des Diaphragma infolge Ascites hat man gesehen. Manchmal ist die Dyspnoë geringfügig und wird nur bei anstrengender Arbeit empfunden, zuweilen können aber die Kranken nur aufrecht im Bett sitzen und mit Anstrengung aller Hilfsmuskeln atmen.

Auch die Zirkulation ist in den meisten Fällen gestört, der Puls meist beschleunigt auf 90—120 Schläge p. m. Tischmacher[21]) beobachtete bei einem 50jährigen Manne eine Pulsfrequenz von 168 Schlägen p. m. Er nimmt als Ursache Beeinflussung der Herzregulatoren, des Vagus oder Sympathicus an. Es läßt sich denken, daß bei der hydrämischen Blutbeschaffenheit Oedeme nicht ausbleiben. So finden sich unter 18 Fällen, die Meißner[22]) zusammengestellt hat, 11 mal Oedeme, 10 mal Oedem der unteren Extremitäten, 6 mal Ascites, 2 mal Hydrothorax. Menne fand in einem Falle in sämtlichen serösen Höhlen mäßigen Erguß. Zuweilen sind die Oedeme wohl auch als Stauungsödeme besonders bei Tumoren in der Bauchhöhle aufzufassen. Wie bei höheren Graden der Anämie, Leukämie und

der perniciösen Anämie hat man auch die sogenannten akzidentellen anämischen Herzgeräusche beobachtet, deren Wesen allerdings noch nicht erforscht ist. Erwähnenswert sind noch Blutungen infolge Brüchigkeit der Wandungen wegen schlechter Ernährung, Petechien, übermäßiges Nasenbluten, Zahnfleisch- und Darmblutungen.

Verdauungsstörungen machen sich manchmal geltend als konstante Obstipation, besonders durch Druck der Milz auf die Därme bei großen Milztumoren. Der Appetit ist meist mangelhaft, wohl aus verschiedenen Gründen, infolge der Anämie, hier und da durch Druck von großen Milztumoren. Sehr selten dürfte der Grund in lokalen Ursachen zu suchen sein, so in dem Falle von Hérard, wo die Magenschleimhaut zahlreiche Geschwüre aufwies. Interessant ist hier der Fall von Golawski[18]), wo sich während des Lebens keine Störungen von seiten des Magens zeigten, trotzdem sich im Magen eine Menge von Tumoren fanden allerdings unter der intakten Schleimhaut. Profuse Diarrhoeen werden am Ende der Krankheit besonders häufig beobachtet, bei dem früher erwähnten Fall von Birch-Hirschfeld lassen sie sich leicht durch die Schwellung der Follikel erklären.

Die Nieren finden wir meist normal, einige Male hat man Albumen beobachtet, dessen Ursache noch dunkel ist (Wunderlich, Cohnheim). Der Urin ist meist trüb, spärlich, dunkel.

Haut und Schleimhäute sind infolge der Anämie immer sehr blaß, manchmal von schmutziggrauer oder mehr ikterischer Farbe. Die Haut ist gewöhnlich welk, schlaff, in großen Falten abhebbar. Auch Hautabschilferung, Pityriasis versicolor sah man infolge von vasomotorischen Störungen. In einem Falle von Müller cessierte der Schweiß vollständig, die Haut war pergamentartig trocken. Meißner[22]) beschreibt Lockerung der Zähne, Gangrän des Zahnfleisches und Bläschen auf der Zunge, 1 mal Pemphigus cachecticus, 2 mal Furunculosis, 1 mal Defluvium capillorum.

Die Krankheit ist zuweilen auch von Fieber begleitet; man findet darüber die verschiedensten Angaben. Gowers gibt an, daß in der Hälfte der Fälle Fieber bestehe, andere haben nur einigemal Fieber gesehen, wieder andere gar keines. Der schon erwähnte Fall von Frankenthal zeigte an manchen Tagen Temperaturen von 41,5°; Menne hatte in seinen 2 Fällen Fieber. Einige haben Fieberschwankungen beobachtet. Diese Beobachtungen deuten an, daß wir es wohl mit einer Infektionskrankheit zu tun haben. In neuerer Zeit sind einige Fälle mit eigentümlich intermittierendem Verlauf des Fiebers von Pel[23]) als „infektiöse Form der Pseudoleukämie", von Ebstein[23]) als „chronisches Rückfallfieber" und von Renvers[23]) als „recurrierendes Lymphosarkom" beschrieben worden. Bei denselben wechselten 14tägige Fieberperioden mit ähnlich langen, fieberlosen Pausen ab. Die

Sektion zeigte gewisse der Pseudoleukämie ähnliche Veränderungen.

Der Verlauf und die Dauer sind langsam, jedoch kürzer als bei Leukämie. Rothe berechnet die Durchschnittsdauer mit $6\,^1/_2$ Jahren, nach Gowers beträgt bei 50 Fällen die Dauer im Mittel 19 Monate, darunter unter 1 Jahr 18 Fälle, zwischen 1—2 Jahren 15. Der akuteste Fall ist wohl der von Frankenthal, dessen Dauer höchstens 4—5 Wochen betrug. Ueber den Ausgang der Pseudoleukämie sind alle Autoren einig. Da weder durch Operation noch durch Medikamente die Metastasenbildung aufgehalten werden kann, so zählt sie mit Recht zu den bösartigsten Erkrankungen, die wir kennen, daher auch der Name malignes Lymphom von Billroth und Dermoidcarcinom von Schultz. Der Tod tritt nach längerer oder kürzerer Zeit sicher ein, und zwar meist an der immer mehr zunehmenden Kachexie. Viele gehen auch durch eine interkurrente Krankheit, z. B. Pneumonie zugrunde oder durch das unaufhaltsame Wachstum eines Tumors kann schließlich Stenose der Trachea entstehen und Erstickungstod eintreten.

Als das dunkelste Gebiet der Pseudoleukämie müssen wir entschieden die Aetiologie bezeichnen. Wir sehen eine solche Menge ätiologischer Momente angeführt, daß es leichtverständlich ist, wie wenig Sicheres wir noch davon wissen.

John J. Black[22]) gibt an, daß in den meisten Fällen, wenn auch nicht immer, Tuberku-

lose mit speckiger Entartung der Organe daneben bestehe. Die Krankheit befalle nur Männer, sei auf Malaria zurückzuführen, weshalb auch die Behandlung in Chinin, Eisen, Lebertran usw. zu bestehen habe. Von 18 Fällen, die Meißner[22]) zusammengestellt hat, hatten 4 Intermittens überstanden, allerdings Jahre oder Jahrzehnte vorher, so daß wir dies kaum als Ursache annehmen dürfen, je 1 mal fand sich Skrophulose und Lues, 2 mal Alkoholismus, in den übrigen Fällen blieb die Aetiologie dunkel. R. Schultz fand ebenfalls unter 38 Fällen 4 mal Intermittens. Gowers fand unter 114 Fällen nur 3 mal Syphilis und 5 mal Intermittens, derselbe fand bei 112 Fällen überhaupt keine Aetiologie. Trousseau gibt an, daß bei seinen Fällen gewöhnlich chronische Entzündungen im Bereich der zuerst erkrankten Drüsen vorausgegangen seien: Otorrhoë, Dacryocystitis, chronischer Schnupfen usw. Er ist mit Meißner geneigt, eine lymphatische Diathese anzunehmen. Thurn[22]) fand Pseudoleukämie bei vorher ganz gesunden Soldaten, besonders Rekruten, bei denen sich infolge örtlichen Drucks der Kleidung, verbunden mit schlechten hygienischen Verhältnissen des Kasernenlebens in der Submaxillar- und Axillargegend bis faustgroße Tumoren ohne Neigung zu Eiterung bildeten. Zu diesen Symptomen kamen noch Katarrhe der Nasen- und Mundschleimhaut mit hochgradiger Anämie der Haut, Blutgeräusche, schnelle Ermüdung, Kurzatmigkeit. Man hat schlechte

Ernährung, feuchte Wohnungen, schwere Arbeit dafür verantwortlich gemacht, doch dürften alle diese Momente nicht als Ursache, höchstens als schädliche Nebenumstände angesehen werden. Als weitere Ursachen werden große Blutverluste angeführt. Rothe[24]) spricht dabei die Ansicht aus, daß Anämie in Pseudoleukämie und diese wieder in Leukämie übergehen können. Er weist auf einen Fall von Friedreich hin, wo 5 schwere Entbindungen vorausgingen, die letzte mit tagelang anhaltendem Blutverluste. Er dürfte jedoch darin zu weit gegangen sein, denn wie ungeheuer oft sind Blutverluste gegenüber der relativ so seltenen Pseudoleukämie. Ferner sind Blutverluste so häufig gerade bei Frauen, während weit mehr Männer an Pseudoleukämie erkranken, außerdem sind verschwindend wenig derartige Fälle bekannt.

Für alle die angeführten Ursachen gilt, was R. Schultz darüber sagt: „Sollten überhaupt diese Verhältnisse in einer Beziehung zu unserer Krankheit stehen, so ist es jedenfalls im höchsten Grade merkwürdig, daß sich dieselbe nicht öfter an sie anschließt, und es ist daher wahrscheinlich, daß unsere Krankheit damit gar nichts zu tun hat, sondern daß der Grund derselben viel tiefer liegt."

Unbefriedigt über diese Verhältnisse, die man gefunden hatte, forschte man nach weiteren Momenten. Man hat an Erblichkeit gedacht; interessant ist darüber eine Beobachtung von Monsen[25]), wo Zwillingskinder

an Pseudoleukämie erkrankten. Ein 7jähriges Mädchen erkrankte an Pseudoleukämie, dessen Zwillingsschwester 3 Jahre vorher derselben Krankheit erlegen war; Morison nimmt Erblichkeit als Ursache an. Ueber einen ganz ähnlichen Fall berichtet Senator[26]), der ebenfalls Zwillingsschwestern betraf. Beide erkrankten mit $1^1/_2$ Jahren ziemlich zur gleichen Zeit; Senator knüpft daran die Bemerkung, daß bei einer derartig chronischen, konstitutionellen Krankheit, wie Leukämie und Pseudoleukämie der Gedanke an eine erbliche Uebertragung nahe liegt. Doch gibt er, der Annahme Raum, daß in diesem Falle ebensogut die schlechten hygienischen Verhältnisse schuld sein konnten, unter denen die Kinder gelebt hatten.

Cohnheim hat auch hier eine Geschwulsttheorie zu verwerten gesucht und sagte, daß die Lymphome nur infolge einer embryonalen Anlage beständen. Diese Ansicht hat mit Recht viel Widerspruch erfahren.

In neuerer Zeit hat man immer mehr an die Möglichkeit einer Infektionskrankheit gedacht. Besonders glaubte man in dem Tuberkelbazillus die Ursache zu finden, und in dieser Richtung haben zuerst Tangl und Brentano[27]) experimentiert. Sie fanden bei einem Fall von Pseudoleukämie eine verbreitete Miliartuberkulose neben einem typischen tuberkulösen Darmgeschwür. In den hyperplastischen Lymphdrüsen ließen sich keine Tu-

berkelbazillen, keine Verkäsung oder Riesenzellen nachweisen, dagegen erkrankte ein geimpftes Meerschweinchen an Impftuberkulose. Sie nahmen ursprünglich Tuberkulose als Aetiologie an, geben aber später zu, daß die Miliartuberkulose zu der Pseudoleukämie hinzu getreten sei und einzelne in die Drüsen geschwemmte Bazillen wohl die Ursache des Gelingens des Tierexperimentes waren.

Nun nennt Baumgarten eine Krankheit „Pseudoleukämische Form der Lymphdrüsentuberkulose", die charakterisiert ist durch eine generalisierte Affektion der Lymphdrüsen, die während des Lebens keine Erweichung oder Neigung zum Aufbruch zeigen und ganz unter dem Bild einer Pseudoleukämie verlaufen. Die Drüsen selbst zeigen keine eigentliche Verkäsung, sondern eine Art Koagulationsnekrose. Solche Fälle beschreiben Francis Delafield, Askanazy[28]) und Weishaupt[29]). A. Dietrich gibt in seiner Arbeit „Die Beziehungen des malignen Lymphoms zur Tuberkulose" als Resultat an, daß wir noch keine durch Tuberkelbazillen hervorgerufene Pseudoleukämie kennen, sondern nur eine derselben klinisch ihrem ganzen Verlauf und Befund nach sehr ähnliche Form, die der oben genannten tuberkulösen Lymphome. Ueber das Verhältnis des malignen Lymphoms zur Tuberkulose sagt auch Fischer auf dem Chirurgenkongreß 1897: „Neben malignem Lymphom kann Tuberkulose anderer Organe wie auch der Lymphdrüsen vorkommen, die Tuberkulose ist

aber als Sekundärinfektion des geschwächten Organismus anzusehen."

Auch König glaubt, daß bei der Pseudoleukämie wahrscheinlich eine Infektion spezifischer Art, eine bazilläre Krankheit vorliege; ebenso Tillmanns. Majocchi und Picchini beschreiben Mikrokokken und Bazillen, welche sich in sämtlichen Krankheitsherden fanden, was von Hassuchi und Klein bestätigt wird. Mosler[11]) fand in einigen Fällen Diphtherie, und Evers spricht die allerdings sehr merkwürdige Hypothese aus, daß der Diphtheriebazillus ev. in einen anderen Infektionserreger umgewandelt werden könne, der dann der Erreger der Lymphadenie sei?

* * *

Am Schlusse dieser Betrachtung möchte ich noch die neuesten Forschungen erwähnen, die Löwit (Innsbruck) auf dem diesjährigen Kongreß für innere Medizin in Karlsbad zum Ausdruck brachte.

Er teilt auf Grund langjähriger Forschungen auf diesem Gebiete mit, daß es ihm gelungen sei, bei Myelämie, d. h. bei derjenigen Form der Leukämie, wobei hauptsächlich das Knochenmark und die Milz beteiligt ist, im Blute eine leukozytäre Amöbe, die er „Haemamöba leucaemiae magna" nennt, zu finden. Die Vermehrung erfolge im Blute, wie bei den acystosporiden Sporozoen, sporulierend. Bei Lymphämie finden sich im peripheren

Blute nur selten Parasiten; in der Leiche findet sich in den blutzellenbildenden Organen eine von Haemamoeba magna differente Art, die er Haemamoeba leucaemiae vivax nennt. Es gibt Fälle, wo beide Hämamöbenarten in den Leichenorganen nachgewiesen werden können (Mischform). Bei Anaemia pseudoleucaemica infantum und Pseudoleukämie der Erwachsenen konnten in je einem Falle gleichfalls Hämamöben im Blut und Leichenorganen erhoben werden. Die Uebertragung der leukämischen Infektion gelinge auf empfängliche Tiere. Es entstehe dann eine der Leukämie des Menschen sehr nahe verwandte, in der Regel chronisch verlaufende Infektionskrankheit, der die Tiere selten akut, in der Regel nach Monaten erliegen. Im Blute finde sich anfangs mäßige, später wechselnde Vermehrung und Veränderung der Leukozyten. Der Nachweis im Blute gelingt konstant auch an frischen, ungefärbten Präparaten; in den blutbildenden Organen der Tiere können die Amöben weniger zahlreich als im Blute vorhanden sein. Der leukozytäre Parasitismus sei hauptsächlich im Blute, weniger in den Organen; Hypertrophie dieser Organe kann vorhanden sein, tritt aber in den Hintergrund. Leukämische Infektion kann von Tier auf Tier übertragen werden. Die Frage der künstlichen Züchtung der Amöben ist noch nicht erledigt.

Kraus (Prag) hat ebenfalls in 2 Fällen von myelogener Leukämie in den Leukozyten Parasiten von längsovaler Gestalt und freier

Beweglichkeit gefunden, der Tierversuch war negativ. Mannaberg (Wien) fand einmal im Blute eine Amöbe, seither nicht wieder; Grawitz hat vergeblich nach Amöben geforscht. Goldscheider bezweifelt die Übertragung auf Tiere, er hält die Krankheit der Impftiere nicht für Leukämie, sondern nur für eine vorübergehende Art von Blutzellenvermehrung, für Leukozytose, da die Vermehrung nur auf 80000, d. h. ca. 1:60 stieg. Er selbst habe durch Injektion von Verreibung von Milz und Knochenmark gesunder Tiere Leukozytose von 45000 erzeugt, außerdem fehlen bei den Tieren Organveränderungen.

Es läßt sich also über diese Versuche noch kein Urteil fällen; weitere Forschungen müssen zur Bestätigung abgewartet werden.

Ebenso unbekannt wie die Aetiologie ist uns auch die Pathogenese. Vor allem steht im Wege, daß unsere Kenntnisse über Blutbildung und blutbildende Organe noch nicht genügend sind, um sichere Behauptungen aufstellen zu können.

Trousseau ist der Ansicht, daß zuerst eine primäre Erkrankung irgend einer Lymphdrüse bestehe und von hier aus auf die übrigen Drüsengruppen metastasierend übergreife. Er geht davon aus, daß gewöhnlich die Cervicaldrüsen zuerst erkranken und dann allmählich eine um die andere befallen wird. Er nimmt eine unbekannte Disposition an, die das Blut durch die primäre Drüsenerkrankung erleidet.

Wunderlich dagegen nimmt eine pri-

märe Konstitutionserkrankung an im Gegensatz zur Leukämie, wo eine primäre lokale und später durch Blutveränderung generalisierte Störung des gesamten lymphatischen Drüsensystems stattfinde. Die Ursache der Schwellung sei eine vermehrte Bildung von Zellen, die aber nicht ins Blut übergehen, sondern auf irgend eine Weise, ev. durch Verstopfung, zurückgehalten werden. Schultz, der die Lymphome zu den Bindegewebskrebsen zählt, glaubt, es handle sich um eine Allgemeinerkrankung, bedingt durch einen Virus im Lymphgefäßsystem. Rieß[30]) sieht das Wesen der Pseudoleukämie an als eine Allgemeinerkrankung, deren Hauptcharakter in einer universellen Disposition der lymphatischen, blutbildenden Organe zu hyperplastischer Erkrankung beruht ähnlich wie bei der Leukämie.

Als die letzte Ursache der Hyperplasien wurde von älteren Autoren, namentlich Trousseau eine Reizung der betreffenden Drüsengruppen angenommen, z. B. durch Coryza, Otorrhöe usw. So führt Mosler einen Fall nach Diphtherie auf chronischen Reiz durch das Diphtheriegift zurück, das die Hyperplasie verursacht haben soll. Wie erwähnt, ist man in neuerer Zeit geneigt, die Pseudoleukämie als Infektionskrankheit anzusehen. Wie nun z. B. bei Lues und Tuberkulose die Lymphdrüsen und Milz auf den chronischen Reiz durch Hyperplasie reagieren, hat man sich diese Verhältnisse auch für die Pseudoleukämie zurechtgelegt. Es ist bekannt, daß die

lymphatischen Organe gleichsam als Filter dienen und fremde Stoffe, also auch Infektionserreger, zurückhalten. Es würde dadurch ein chronischer Reiz gesetzt, worauf als Reaktion eine Hyperplasie folge.

Sehr viel gestritten wurde über das Verhältnis der Pseudoleukämie zur Leukämie, besonders warum in einem Falle eine Vermehrung der Leukozyten erfolgt, im andern nicht. Nach der Ansicht der meisten Autoren besteht ja der einzige Unterschied nur in dem verschiedenen Blutbefund.

Die Vermutung lag nun nahe, daß im einen Falle die Leukozyten ungehindert ins Blut gelangen könnten, im andern Falle aber eine Unwegsamkeit, z. B. durch Kompression oder Verstopfung die Zellen zurückgehalten würden, da ja in beiden Fällen eine Neubildung von zelligen Elementen statthat. So wären also die Tumoren durch Retention von diesen neugebildeten Zellen bedingt und die Ueberschwemmung des Blutes würde ausbleiben. Es wurden nun dahingehende Versuche angestellt, und Billroth fand die Lymphbahnen in den harten, wie weichen Tumoren durchgängig, in den letzteren sehr leicht. Winiwarter gibt dies für die weichen Tumoren zu, sagt jedoch, es sei begreiflich, daß bei dem massenhaften Wuchern von Bindegewebe bei den harten Tumoren die Lymphbahnen nicht mehr durchgängig sein könnten. Wie wäre es nun aber mit der Leukämie, wo doch die Tumoren ganz dieselben Verhältnisse der Formen zeigen? Cohnheim

hat angeführt, daß der kurze Verlauf der Fälle es zu gar keiner genügenden Zunahme der Leukozyten kommen ließe, da die Vermehrung der Elemente erst nach längerem Bestehen auftrete. Dagegen hat man aber Fälle von Leukämie gesehen, die sehr rasch verliefen und Pseudoleukämien mit jahrelangem Ausbleiben von Vermehrung der Leukozyten. Rieß[30]) sagt, es liege näher, anzunehmen, daß sich anatomische Veränderungen der nächsten Lymphbahnen einstellen, die den Export verhindern. In einigen Fällen hat man Obliteration der benachbarten Lymphbahnen gefunden, in anderen dagegen sogar Ektasien.

Nun sind Fälle bekannt, wo Pseudoleukämien nach längerem Bestehen Vermehrung der Leukozyten zeigten. Manche Autoren nahmen nun an, daß die Pseudoleukämie nur ein Stadium der Leukämie sei. Der Grund, warum nicht alle Pseudoleukämien ihren Ausgang in Leukämie nähmen, sei einfach der, daß meist der Verlauf zu kurz sei. Dem widerspricht nun, wie oben bemerkt, daß jahrelangdauernde Erkrankungen keine Vermehrung der Leukozyten zeigten. Diese Vermehrung der Leukozyten wird von einigen nicht für eine Leukämie, sondern nur für eine vorübergehende Form, eine Leukozytose, gehalten. Diese Leukozytose sei ein Symptom, wie es manche akute Infektionskrankheiten, z. B. Pyämie, Erysipel, Febris recurrens u. a., und auch chronische, die mit Lymphdrüsenschwellung und Anämie einhergehen, aufweisen, z. B. Tuberkulose.

Diese Leukozytose ist aber keine so hochgradige wie bei Leukämie. Doch wo liegt die Grenze? Huß hat vorgeschlagen, von Leukämie zu reden, wenn das Verhältnis der roten Blutkörperchen zu den weißen 20:1 beträgt. Nach Birch-Hirschfeld ist nicht die Zahl ausschlaggebend, sondern die Progressivität; man findet oft, wenn am Anfang das Verhältnis etwa 20:1 betrug, später 5:1, ja ganz gleiches Verhältnis.

Man sieht daraus, wie schwer es ist, zu entscheiden, in welche Beziehungen zueinander man die beiden Krankheiten bringen soll.

Was das Vorkommen der Krankheit anbetrifft, so finden wir beide Geschlechter, jedes Lebensalter, alle Stände betroffen. Allerdings ist schon oben bemerkt, daß schlecht situierte Individuen mehr disponiert sind.

In Bezug auf das Alter ist wohl eine Prädisposition des kindlichen Alters anzunehmen, wenn auch von den Fällen, die Meißner[16]) früher zusammengestellt hat, alle in einem Alter von 30—69 Jahren sich befanden. Nach einer Zusammenstellung von Falkenthal[20]) fanden sich unter 40 Fällen, die meisten, nämlich 11 im ersten Jahrzehnt, in den mittleren Jahrzehnten 2—6, dann im Alter von 50—60 Jahren wieder 8. Von Fällen aus der Billrothschen Klinik finden sich die meisten unter 10 Jahren und im 4. Jahrzehnt.

Gowers stellt folgende Statistik von 100 Fällen auf:

unter 10 Jahren		16 Fälle
von 10—20	„	14 „
„ 20—30	„	20 „
„ 30—40	„	14 „
„ 40—50	„	5 „
„ 50—60	„	21 „
„ 60—70	„	7 „
„ 70—80	„	3 „

Bei dieser Statistik finden wir vor allem das jugendliche Alter betroffen, dann eine Abnahme, um im Alter von 50—60 Jahren wieder eine Steigerung zu erfahren.

Winiwarter gibt an, daß das maligne Lymphom hauptsächlich jüngere Individuen zwischen 20—25 Jahren befällt und daß auch häufig Kinder von 5—12 Jahren erkranken. Auch Schultz hat die Beobachtung gemacht, daß die größte Disposition im Kindesalter vorhanden sei, sie nehme dann ab bis zum 40. Jahre, um mit dem 5. Jahre wieder zuzunehmen; ganz ähnlich wie vorher Gowers. Nach Hutchinson nehme die Disposition bis zum 30. Jahre zu.

Die jüngsten Fälle, die bekannt sind, sind die schon früher erwähnten Fälle von Grettel[31]) (10 Monate altes Mädchen), Rothe[24]) ($1^1/_2$ jähriger Knabe), Senator[26]) $1^1/_2$ jähr. Zwillinge).

Das männliche Geschlecht ist weit mehr befallen als das weibliche, nach John J. Black (s. u.) sogar ausschließlich, was jedoch entschieden unrichtig ist. Das gewöhn-

liche Verhältnis ist nach Gowers 75:25, was die meisten Zusammenstellungen bestätigen. Eine kleine Ausnahme ist nur die, daß im kindlichen Alter das Verhältnis gleich ist.

Die Diagnose ist nicht immer ganz leicht zu stellen, besonders wenn nicht, wie gewöhnlich, die äußeren Lymphdrüsen an der Halsgegend zuerst anschwellen. Aber auch dann müssen wir zuerst die verschiedenen, ähnlichen Krankheitszustände bestimmt ausschließen können. Es ist im Anfang oft schwierig, maligne Tumoren von gutartigen zu unterscheiden, denn man kann es anfangs oft nicht einem Tumor ansehen, ob er gutartig bleibt oder malign wird, wie Billroth sagt. Man kann oft nur aus negativen Befunden einen Schluß ziehen: Ist z. B. die Haut über einem Tumor gerötet, finden sich Eiterherde in den Drüsen, sind die Drüsen selbst von Anfang an mit der Umgebung verwachsen, so können wir ein malignes Lymphom mit ziemlicher Sicherheit ausschließen. Luetische Drüsenerkrankungen können Aehnlichkeit zeigen, lassen sich jedoch aus der Anamnese und einer Reaktion auf eine ev. angestellte antiluetische Kur diagnostizieren. Schwer ist es manchmal, skrophulöse Neubildungen auszuschließen, da beide mit Vorliebe jugendliche Personen befallen. Besonders sind hier die beweglichen, schmerzlosen und rasch wachsenden Drüsenanschwellungen verdächtig, bei denen sich keine kariösen Zähne, Otorrhoe, Augenerkrankungen usw. finden. Besonders dann, wenn diese Tumoren größere Dimen-

sionen annehmen, wie die skrophulösen Anschwellungen, ohne zu zerfallen oder die Haut zu arrodieren, ist die Diagnose sehr wahrscheinlich. Wie schon früher hervorgehoben, gehen ja die malignen Lymphome nie in Eiterung über, höchstens können sie bei großer Ausdehnung Nekrose der Haut bewirken. Gegenüber den eigentlichen Sarkomen ist hervorzuheben, daß letztere sehr gerne mit der Haut und der übrigen Umgebung verwachsen, verjauchen und ihre Metastasen nicht in den nächsten Lymphdrüsen, sondern in den inneren Organen, besonders den Lungen, machen, was beim malignen Lymphom sehr selten vorkommt.

Manchmal kann man im Zweifel sein, ob es sich um malignes Lymphom oder um Lymphdrüsenschwellung im Gefolge anderer bösartiger Prozesse, z. B. Carcinom, handelt.

Winiwarter erwähnt einen Fall, wo die Diagnose auf Carcinom des Pharynx gestellt wurde: es fand sich bei einem älteren Mann eine große Geschwulst in der Tonsille; die mikroskopische Untersuchung ergab nun aber nach der Obduktion malignes Lymphom. Bei Lymphdrüsentumoren in der Mitte des Halses können Tumoren, von der Thyreoidea ausgehend, Anlaß zur Verwechslung geben.

Differentialdiagnostisch am wichtigsten ist wohl die Leukämie, deren Beziehung zur Pseudoleukämie oben schon dargelegt wurde. Hier schützt ganz allein die

öftere Vornahme einer genauen Blutuntersuchung, aber auch hier können Zweifel entstehen, wie wir vorne gesehen haben.

Wenn es sich um lienale Pseudoleukämie handelt, so sind Milztumoren nach Infektionskrankheiten als akute Prozesse leicht auszuschließen. Ebenso kann die Anamnese vor Verwechslung bei mehr chronischen Schwellungen, bei Syphilis und Intermittens schützen. Dagegen kann es schwierig sein, Tumoren anderer Organe des Abdomens auszuschließen, wie wir in unserem Falle sehen werden.

Die Prognose ist ungünstig; wenn man auch schon durch innere Medikation oder Operation Besserung gesehen hat, so haben doch fast sämtliche Fälle in kürzerer oder längerer Zeit an Rezidiven und Marasmus tödlich geendet.

Therapie: Man hat früher versucht, bei den Kranken durch Allgemeinbehandlung den Kräfteverfall hintanzuhalten durch Chinin, Eisen etc., aber absolut keine Erfolge gesehen, ebensowenig durch resorbierende Mittel, Jodkali und Jodwässer. Erst durch Billroth wurde ein Mittel eingeführt, das in manchen Fällen einen zweifellosen Erfolg zu verzeichnen hatte: das Arsen. Billroth veröffentlichte einen Fall bei einer 40jährigen Frau mit faustgroßen Tumoren an beiden Seiten des Halses, Tumoren im Rachen, in der Achselhöhle und im Abdomen, wo durch längeren Gebrauch von Arsen sämtliche Tumoren zum Verschwinden

gebracht oder auf ein Minimum reduziert wurden. Dieser Erfolg war natürlich für die Behandlung des malignen Lymphoms sehr ermutigend, aber leider hat sich diese Hoffnung nicht bestätigt, da in vielen Fällen absolut keine Wirkung zu verzeichnen war. Besonders war dies der Fall bei den harten Formen, ein Verhalten, das sich nicht erklären läßt. Auch aus der Czernyschen Klinik wurden Fälle berichtet, wo 2 vollständig geheilt, andere gebessert, verschiedene allerdings ganz unberührt blieben. Außerdem sind bei den meisten als geheilt entlassenen Fällen Rezidive aufgetreten, so daß die Erfolge noch recht zweifelhaft sind. Die Art, wie das Arsen in der Billrothschen Klinik gegeben wurde, war in der Regel folgende: Beim Beginn der Behandlung 5 Tropfen pro die einer Mischung von Sol. arsenic. Fowleri und Tinct. amara zu gleichen Teilen. Im Verlaufe der nächsten 2—3 Tage stieg man auf 10 Tropfen, dann auf 15—20—40 Tropfen, worauf man in der Dosierung wieder zurückging. Wenn Intoxikationserscheinungen eintraten, setzte man mit dem Mittel einige Tage aus. Die Behandlungsdauer betrug in der Regel 3 Monate, in einigen Fällen noch mehr. Als Nebenerscheinung trat stets Fieber auf. Wirksamer noch als die interne Behandlung hat sich nach Billroth die hypodermatische Injektion erwiesen. Czerny hatte schon früher eine für Epithelcarcinom gehaltene Geschwulst mit sekundärer Drüsenschwellung durch Arseninjektionen zum Ver-

schwinden gebracht; nach Winiwarter handelte es sich damals vielleicht um malignes Lymphom. Diese Kur begann mit 2 Tropfen Solut. arsenic. Fowleri und stieg allmählich auf 4—6 Tropfen, gewöhnlich wurde dabei noch innerlich Arsen gegeben, 10 Tropfen, täglich um 2 steigend, bis 40 Tropfen. In manchen Fällen wurden eklatante Erfolge erzielt, in vielen Besserung. Aber auch hier muß erwähnt werden, daß sehr viele rezidivierten und an allgemeiner Cachexie zugrunde gingen.

In neuester Zeit hat Kirnberger hier bei Leukämie Sauerstoffinhalationen empfohlen.

Von der operativen Therapie ist man vollständig zurückgekommen, sie ist absolut aussichtslos. Sehr bald treten Rezidive auf und baldiger Tod.

Bei lienaler Pseudoleukämie ist ebenfalls vor der Exstirpation sehr zu warnen; nach Tillmanns beträgt die Mortalität nach Exstirpation leukämischer Tumoren 95%.

Der Tod erfolgte hauptsächlich durch nicht zu stillende Blutungen resp. Nachblutungen. Mosler empfiehlt auch hier Injektionen von Sol. arsenic. Fowleri oder Karbolsäure.

* * *

Ich bin nun in der Lage, einen Fall von lienaler Pseudoleukämie anzufügen, der nach verschiedenen Richtungen interessant ist. Die Kranke befand sich in Privatbehandlung.

Frau v. P., 72 Jahre alt. Beamtenswitwe.

Patientin litt vor mehreren Jahren an Kurzatmigkeit und geringen Oedemen, die auf Digitalis sofort wieder zurückgingen. 1896 machte sie eine croupöse Pneumonie im linken Unterlappen durch. Damals schon wurde ein Tumor im Abdomen konstatiert. Ueber den Anfang der jetzigen Erkrankung ist nichts Näheres bekannt.

Status praesens vom 28. II. 99:

Stark abgemagerte Frau von blassem, kachektischem Aussehen. Temperatur mäßig febril, Bewußtsein etwas getrübt, Puls klein, sehr frequent, Zunge trocken. Die Brustorgane zeigen normalen Befund. Herzdämpfung jedoch klein, Töne absolut rein, aber schwach.

Abdomen enorm aufgetrieben, das Querkolon tritt als dicker, lufthaltiger Wulst stark vor bei den äußerst mageren, dünnen Bauchdecken. Die ganze Bauchgegend ist sehr empfindlich, und es wird auch über spontanen Schmerz, namentlich im linken Hypochondrium geklagt. Die Milz ist nicht abgrenzbar von einem die ganze linke Hälfte des Abdomens einnehmenden, gut kindskopfgroßen, grobhöckerig sich anfühlenden Tumor, der unter den linken Rippenbogen hineinragt. Leberdämpfung nicht vergrößert, das Organ fühlt sich hart an.

Der Urin ist schmutzig braunrot, spärlich, stark eiweißhaltig, 2‰ Esbach. Die mikroskopische Untersuchung des Urins ergibt zahl-

reiche Zylinder jeglicher Art, namentlich rote Blutkörperchen enthaltende.

Diagnose: Wenn auch daran gedacht wurde, daß der Tumor der Milz angehören könne, so wurde doch, namentlich im Hinblick auf den Urinbefund, sowie die höckerige Beschaffenheit der Geschwulst die Diagnose auf ein Neoplasma der Niere mit beginnender Peritonitis gestellt.

1. III.—6. III. 99. Fortschreitender Verfall, Somnolenz. Patientin spricht viel und ist nur mit Morphium ruhig und still zu halten. Auf Einlauf erfolgen mehrere reichliche Stühle. Empfindlichkeit des Abdomens ist nicht mehr vorhanden.

8. III. Das Bewußtsein wird wieder klarer, der Appetit, der bisher darniedergelegen hatte, hebt sich.

14. III. Neuerdings Temperatursteigerung. Häufiges Nasenbluten. Auf den Lungen links hinten unten handbreite Dämpfung mit keuchendem Bronchialatmen (Terminalpneumonie).

16. III. Steigender Verfall. Puls fadenförmig, Temperatur hochfebril. Sensorium vollkommen getrübt.

17. III. Exitus letalis.

Am 18. III. wurde von Herrn Dr. Dürck die Sektion vorgenommen. Ich entnehme dem Sektionsprotokoll*) des Pathologischen Instituts folgendes:

---

*) Sektions-Journal Nr. 231, 1899.

Anatomische Diagnose:

Pseudoleukämie, hochgradiger Milztumor, Amyloiddegeneration der Leber und Nieren, bronchopneumonische Herde in beiden Lungenunterlappen, eitrige Bronchitis.

Ziemlich kleine, senile, weibliche Leiche in reduziertem Ernährungszustand. Die Hautdecken und sichtbaren Schleimhäute sind äußerst blaß, wachsweiß; der Unterleib ist etwas aufgetrieben. In der linken Bauchgegend ist ein halbkugliger Tumor sicht- und fühlbar. Das Fettpolster ist sehr gering. Muskulatur dürftig und äußerst blaß. In der Bauchhöhle befindet sich keine abnorme Flüssigkeit. Die stark vergrößerte Milz bis in die Nabelgegend vorliegend; die Leber ragt ebenfalls bis zur Nabelgegend herab. Zwerchfellstand beiderseitig 5. Rippe. Die Lungen sind nirgends adhärent, der Herzbeutel liegt 3 Finger breit vor, ohne Inhalt.

In beiden Lungen die Ober- und rechts der Mittellappen sehr blaß, gebläht. Die Unterlappen sind von festerer Konsistenz, milzartig brüchig, der Luftgehalt fast aufgehoben. Schnittfläche von schmutzig braunroter Farbe, aus den Bronchien fließt eitriger Schleim.

Das Herz klein, äußerst schlaff, mit geschlängelten Coronararterien. Das Fettgewebe ist vermehrt, der rechte Ventrikel auf dem Durchschnitt fast ganz von Fett durchsetzt,

die Wände sind sehr brüchig und zerreißlich. Auch linkerseits ist die Muskulatur sehr dünn, fettglänzend. Die Klappen gehörig, das Endocard glatt, durchsichtig.

Die Milz ist in allen Durchmessern etwa um das 8—9fache vergrößert, wiegt 1400 g. Die Kapsel ist straff gespannt, etwas fleckig durchscheinend. Die Konsistenz ist vermehrt, die Pulpa von grauroter, gleichmäßiger Farbe, in dieselbe eingelagert unregelmäßige, hellgelblich weiße, sternförmige Flecken, die vielfach miteinander zusammenfließen. Das Gerüst ist erkennbar, die Follikel nicht abgrenzbar.

Die Leber ist ebenfalls in allen Durchmessern vergrößert, die Oberfläche und Schnittfläche leicht höckerig, die Konsistenz sehr vermehrt. Auf dem Durchschnitt das Gewebe eigentümlich speckig glänzend, der Blutgehalt gering. Die Läppchenzeichnung ist nicht erkennbar. Die Gallenblase enthält ca. 10 ccm trübe, gelbe Galle.

Beide Nieren mit geringer Fettkapsel, die Fibrosa leicht abziehbar, die Oberfläche glatt. Auf dem Durchschnitt sieht man die Markkegel verbreitert, etwas über die Rinde überquellend und mit grauweißlichen, streifigen Einlagerungen zwischen den Harnkanälchenbündeln. Die Rinde ist sehr blaß, die Glomeruli vergrößert, vortretend, wachsartig glänzend. Das Nierenbecken ist eng, der Hilus fettarm.

Die retroperitonealen Lymphdrüsen sind vergrößert, derb, gleichmäßig grau infiltriert. Magen- und Darmkanal ohne Besonderheiten.

Die mikroskopische Untersuchung des Blutes ergibt ein normales Verhältnis der roten zu den weißen Blutkörperchen, die Form der ersteren ist gut erhalten.

Was diesen Fall vor allem bemerkenswert macht, ist das hohe Alter der Patientin. Ich konnte in der deutschen Literatur keinen Fall in diesem Alter ausfindig machen; nur einer im Alter von 69 Jahren ist erwähnt.

Gowers gibt aber in einer englischen Statistik, wie vorne erwähnt, an, daß sich unter 100 Fällen 3 zwischen 70 und 80 Jahren befunden haben. Leider war mir die Literatur darüber nicht zugänglich.

Eine zweite erwähnenswerte Tatsache ist die, daß die äußerlich sichtbaren Lymphdrüsen gar nicht erkrankt waren. Aehnliche Fälle beschreibt Meißner aus der Niemeyerschen Klinik (s. v.). Ferner treffen wir selten einen solch kolossalen Milztumor, wie er sonst nur bei der Leukämie vorzukommen pflegt, solche Dimensionen finden wir nur in den Fällen von Müller, Cohnheim, Wunderlich, Langhans. Die Einlagerungen selbst bieten nichts Abnormes dar. Als reine lienale Pseudoleukämie dürfen wir diesen Fall auch nicht auffas-

sen, da die Retroperitonealdrüsen erkrankt waren.

Von den klinischen Symptomen haben wir auch hier vor allem die kolossale Anämie und rasche Kachexie. Dann ist der rasche Puls auffallend, der konstant anhielt. Mäßige febrile Temperatur war auch hier zu verzeichnen. Diese Symptome legen, wie mir scheint, die Frage einer Infektion nahe. Die Schmerzen im Abdomen sind erklärlich bei der kolossalen Ausdehnung des Tumors, durch Spannung der Kapsel, peritonitische Reizung. Die Obstipation, die durch Einläufe gehoben werden konnte, ist erklärlich durch Druck des Tumors auf den Darm, ebenso wie die Appetitlosigkeit. Nasenbluten wurde, wie Meißner[16]) erwähnt, auch schon öfters beobachtet, wohl durch schlechte Ernährung der Gefäßwände. Das Albumen im Harn läßt sich leicht aus der Amyloiddegeneration der Nieren erklären, die ja gewöhnlich unter dem Bilde einer chronischen Nephritis verläuft.

Die Dauer der Krankheit läßt sich nicht eruieren, doch wurde angegeben, daß schon vor 3 Jahren sich ein Tumor im Abdomen gefunden habe.

Ueber die Aetiologie gibt auch dieser Fall keine Auskunft, die überstandene Pneumonie dürfte kaum damit in Zusammenhang zu bringen sein. Lues, Intermittens, Tuberkulose, schlechte hygienische Verhältnisse waren sicher auszuschließen.

Noch einige Worte über die Diagnose, die in diesem Falle [illegible] war. Erstens ließ das Alter [illegible] Gedanken an Pseudoleukämie [illegible] erscheinen, da auch die äußeren Lymphdrüsen nicht geschwellt waren. Dann fand sich vor den Tumor das Colon vorgelagert, was gerade für Neubildungen der Niere als charakteristisch beschrieben wird, zudem sprach auch der Harnbefund dafür. Auch wurde die Krankheit erst in einem [illegible] Stadium der Diagnose zugänglich, so daß die genaue Abgrenzung des Tumors unmöglich war.

Die anatomische Diagnose wäre auch hier sicher bei dem kolossalen Milztumor auf Leukämie gestellt worden, wenn nicht der Blutbefund negativ gewesen wäre. Wir sehen also wieder, daß der Blutbefund das einzig Maßgebende ist.

Die Therapie war natürlich aussichtslos und konnte nur symptomatisch sein.

Literatur.

1. Medico chirurgical Transact. Vol. XVII.
2. Soc. med. d'observ. de Paris 1856.
3. Guys Hospit. reports 3. sér. Vol. II.
4. Archiv für physiolog. Heilkunde 1858 p. 123.
5. De l'adénie. Clinique médic. III p. 555.
6. Virchow, Krankhafte Geschwülste Bd. II.
7. Archiv der Heilkunde 1866.
8. Archiv für klinische Chirurgie 18. III. S. 99 ff.
9. Reynolds System of Medicine Vol V. p. 306—352.
10. Archiv der Heilkunde 1874. p. 193.
11. Mosler: Pathologie und Therapie der Leukämie 1872. p. 204 ff.
12. Gerhards Handbuch der Kinderkrankheiten Bd. IIIa.
13. Berl. klin. Wochenschrift 1876 Nr. 43.
14. Deutsch. Archiv für klin. Medizin XXXIII p. 629.
15. Berlin. klin. Wochenschrift 1877.
16. Schmidts Jahrbücher B. 171 S. 332.
17. Philadelph. med. and surg. Rep. 1875 Febr.
18. Bog. Golawski, I.-Diss. Dorpot 1879.
19. Göppert, I.-Diss. Berlin 1896.
20. Falckenthal, I.-Diss. Wittenberg 1884.
21. Deutsche mediz. Wochenschrift 1876. 51 und 52.
22. Schmidts Jahrbücher B. 142. 155. 172. 191.
23. Pel: Nederl. Weckbl. 1886, 40 und Berl. klin. Wochenschrift 1887, 35. Ebstein: B. klin. Wochenschr. 1887. 31 und 45. Renvers: Deutsche med. Woch. 1888. 37.
24. Rothe, I.-Diss. Berlin 1880.
25. Edinbourgh med. Journal 1877. May pag. 979.
26. Berl. klin. Wochenschrift 1882. p. 532.
27. Deutsche med. Wochenschrift 1891. 17.
28. Ziegler: Beiträge zur pathol. Anatomie 3. B. 1889.
29. Arbeiten aus dem pathol. Institut zu Tübingen. Baumgarten 1891/92.
30. Eulenburgs Realencyklopädie: Pseudoleukämie.
31. Berl. klin. Wochenschrift 1866. Nr. 20.

Lebenslauf.

Geboren am 6. Februar 1873 als Sohn des Brauerei- und Gutsbesitzers Eduard Happoldt in Braunsbach, Württemberg, besuchte ich die dortige Volksschule von 1879—1885, verbunden mit Privatstunden in Latein und Griechisch. Im Jahre 1885 wurde ich Schüler des Gymnasiums in Schwäb. Hall, wo ich im Jahre 1888 das Examen für den Einjährig-Freiwilligen-Dienst bestand. Im Jahre 1889 trat ich als Volontär in das Geschäft eines Verwandten in Berlin ein, um im Herbst 1891 in die IX. Klasse des Gymnasiums in Tübingen einzutreten. Im Sommer 1893 legte ich dort die Maturitätsprüfung ab.

Die ersten zwei Studienjahre brachte ich in Tübingen zu und siedelte im Jahre 1893 nach Ablegung des Tentamen physicum auf ein Jahr nach Berlin über. Von 1894—1898 lag ich dem Studium in München ob, wo ich im letzten Jahre bei den Herren Professoren DrDr. Geheimrat v. Winckel, Klaussner, Moritz und Amann als Assistent fungierte. Im Winter 1898/99 legte ich dort das Staatsexamen ab und bewarb mich unter Aegide des Herrn Geheimrat Dr. Bollinger mit vorliegender Schrift um die Doktorwürde.